



DERIVADOS DE TIAZOLIDINA-2,4-DIONAS PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS (I).

Daniel de las Heras Sánchez. Grado en Farmacia.

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Trabajo de fin de Grado. Madrid. Junio 2017.

INTRODUCCIÓN.

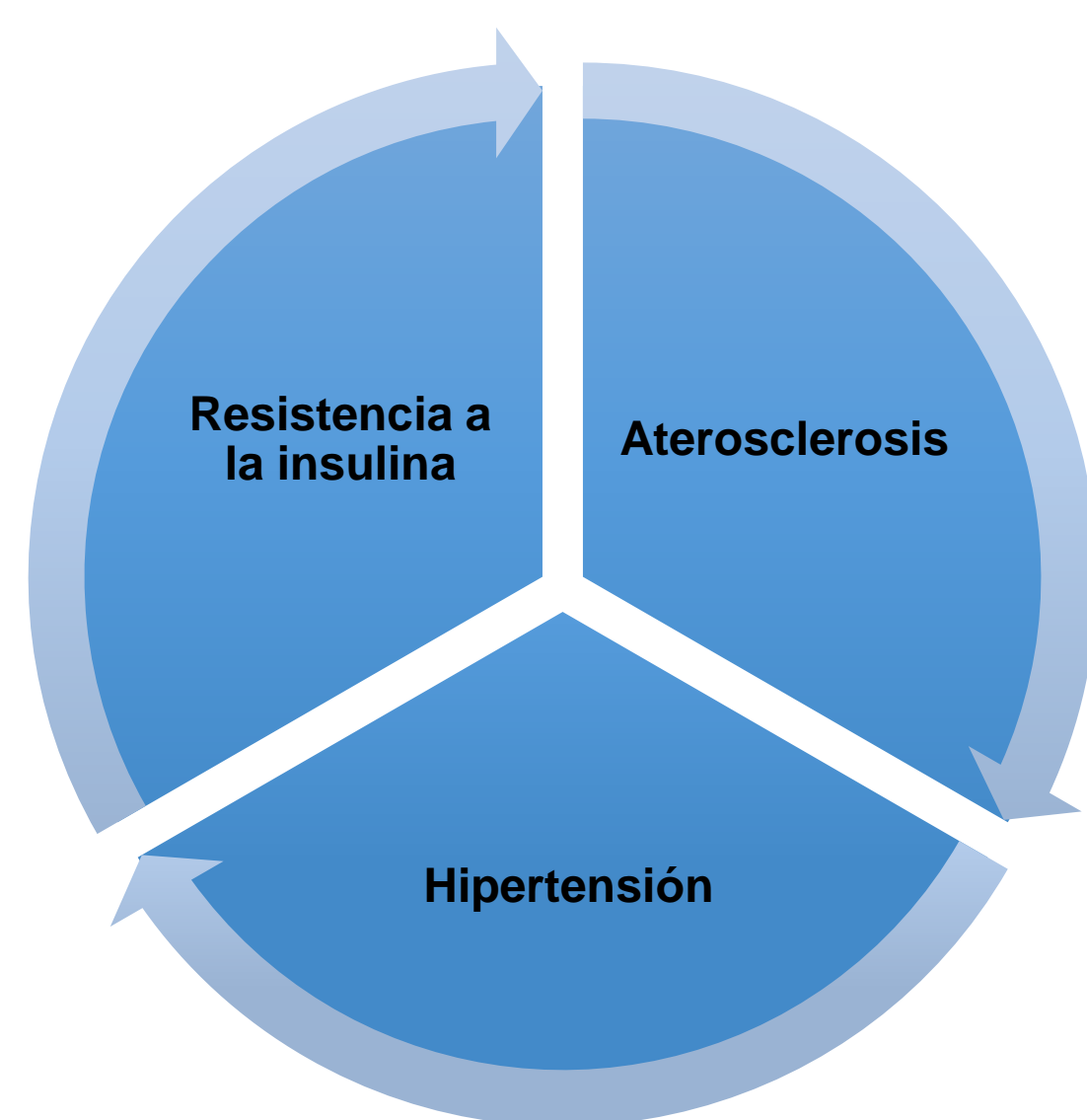
El **síndrome metabólico** se define como un conjunto de factores fisiológicos, bioquímicos, clínicos y metabólicos que conllevan un aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus de tipo II.

Entre las diferentes dianas terapéuticas para el tratamiento del síndrome metabólico, nos centramos en los receptores activados por proliferados de peroxisomas (PPARs).

Las **tiazolidina-2,4-dionas (TZDs)** fueron los primeros compuestos en los que se reconoció el anillo de tiazol, y sus derivados los primeros ligandos sintéticos que presentaron actividad sobre este receptor (PPAR γ).

Mejoran la acción de la insulina en músculo esquelético, hígado y tejido adiposo, induciendo la transcripción de genes reguladores del metabolismo lipídico con el resultado de un aumento de la captación muscular de glucosa \rightarrow disminución de la glucemia.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.



Agonistas de PPAR duales.

Glitazonas (agonista PPAR γ) suprimen la hiperglucemia en pacientes con DM II, pero no presentan efectos importantes sobre parámetros lipídicos.

Fibratos (agonista PPAR α) mejoran la hipertrigliceridemia y bajos niveles de HDL, pero no mejoran la hiperglucemia.

Se observó que al activar ambos receptores mejoró la sensibilidad a insulina y el catabolismo lipídico, más allá de los efectos observados por la activación de ambas isoformas por separado.

Compuestos con actividad agonista dual PPAR α/γ \rightarrow **GLITAZARS** (Figuras 6 y 7).

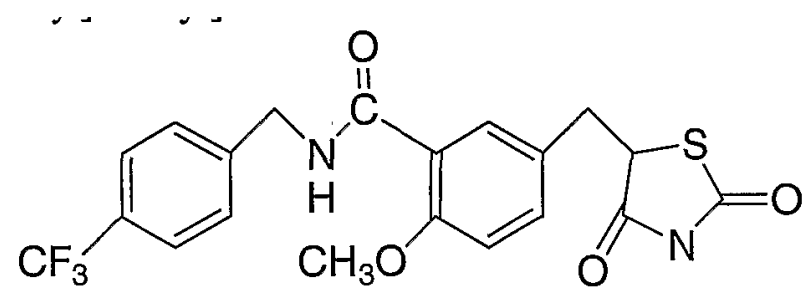


Figura 5. KRP-297.

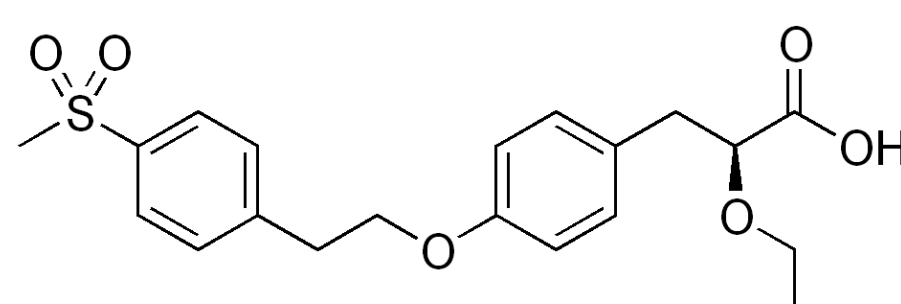


Figura 6. Tesaglitazar.

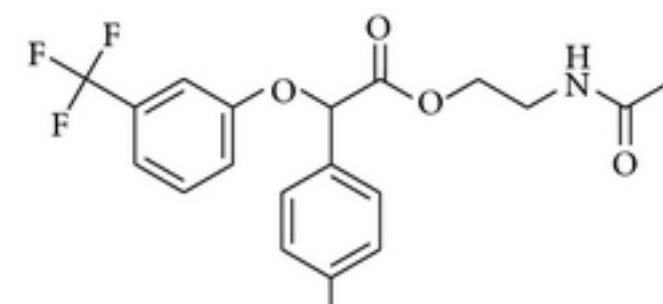


Figura 7. Metaglidasen.

Metaglidasen: Como agonista parcial PPAR γ , es el sensibilizador de insulina **más avanzado**, se encuentra actualmente en ensayos clínicos de **fase III**.

Fase II \rightarrow Mejoró parámetros metabólicos **sin efectos secundarios** de retención de líquidos /edema, aumento de peso.

CONCLUSIONES.

Los derivados de tiazolidina-2,4-dionas se utilizan para el tratamiento de multitud de patologías, aunque son muy útiles en el tratamiento del síndrome metabólico y sus complicaciones. Debido a la gran cantidad de efectos secundarios, la industria farmacéutica ha puesto su interés en el desarrollo de agonistas duales (PPAR α/γ).

Gracias a la herramienta de la **química farmacéutica** cada día estamos más cerca de ese fármaco ideal debido a que conocemos mejor las dianas farmacológicas de nuestro organismo y con ello podemos ir moldeando las estructuras para **aumentar su actividad y disminuir los efectos secundarios**.

OBJETIVOS Y METODOLOGÍA.

1. Describir los beneficios terapéuticos de estos fármacos en el síndrome metabólico.
2. Estudiar la estructura química de los agonistas PPAR
3. Exponer la situación actual de estos fármacos



Isoformas de PPAR	Funciones
PPAR α	Interviene en la reducción de VLDL y en la regulación positiva de los transportadores relacionados con los niveles de colesterol y la oxidación de ácidos grasos.
PPAR γ	Aumenta sensibilidad a insulina de tejido adiposo, músculo esquelético e hígado.
PPAR β/δ	Oxidación de ácidos grasos en músculo esquelético y reducción de triglicéridos y HDL.

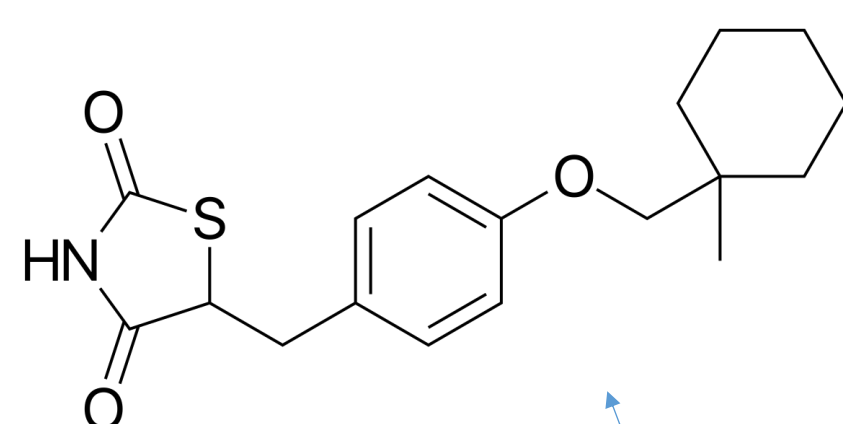


Figura 1. Ciglitazona.

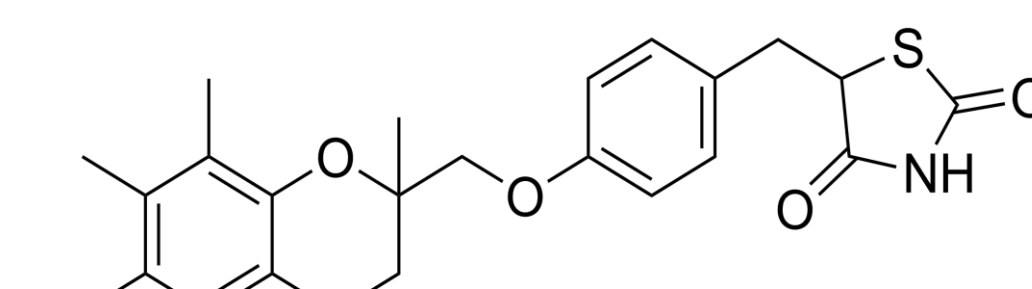


Figura 2. Troglitazona.

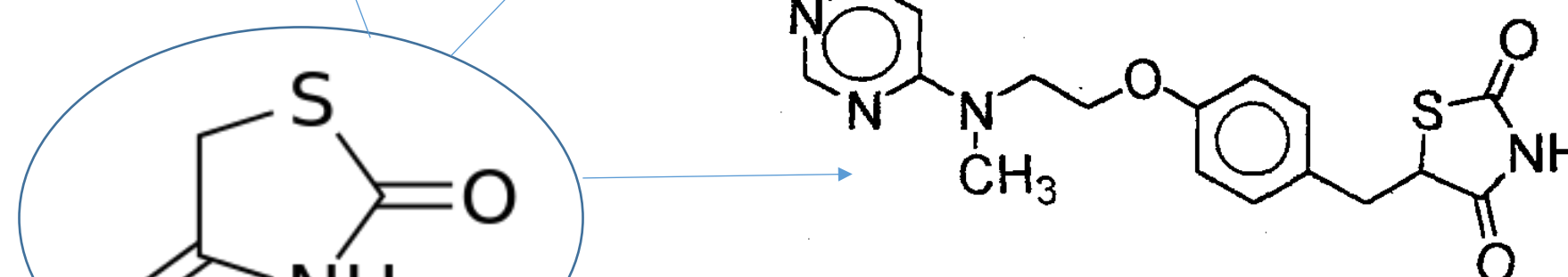


Figura 3. Rosiglitazona.

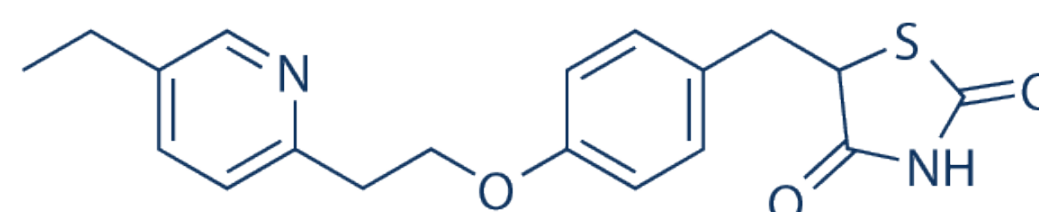


Figura 4. Pioglitazona.

El problema que presentan estos fármacos es que al **activar completamente el ligando PPAR γ** , presentan numerosos efectos secundarios debido principalmente a la amplia distribución tisular del ligando. Lo que lógicamente dificulta su utilidad terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. N. Chadha. M. S. Bahia. M. Kaur, O. Silakari. Thiazolidine-2,4-dione derivatives: programmed chemical weapons for key protein targets of various pathological conditions. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 2953-2974.
2. R. C. Desai, W. Han, E. J. Metzger, J. P. Bergman, D. F. Gratale, K. L. MacNaul, J. P. Berger, T. W. Doebber, K. Leung, D. E. Moller, J. V. Heck, S. P. Sahoo. 5-Aryl-Thiazolidine-2,4-diones: Discovery of PPAR dual α/γ Agonists as Antidiabetic Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2795-2798.
3. S. Cardona Velásquez, L. Guzman Vivares, J. A. Cardona Arias Systematization of clinical trials related to treatment of metabolic syndrome, 1980-2015. *Endocrinol Diabetes Nutr.* **2017**, 64 (2), 82-91.
4. C. Vazquez, J. Botella, D. Corella, M. Fiol, M. Lage, E. Lurbe et al. White fish reduces cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome: the WISH-CARE study, a multicenter randomized clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* **2014**, 24 (3) 328-335.
5. X. Palomer Tarridas. Tratamiento de enfermedades metabólicas mediante la modulación del PPAR γ *Clin Invest Arterioscl.* **2007**, 19 (4), 191-210.